

From:

To:

Date: 3/23/2022 1:16:30 AM

Subject:

Attachments: .thmx

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

АЗИМЕД®
(AZIMED®)

Склад:

діюча речовина: азитроміцин;

1 флакон містить азитроміцину дигідрату в перерахуванні на азитроміцин 400 мг;

5 мл суспензії містить азитроміцину дигідрату в перерахуванні на азитроміцин 100 мг;

допоміжні речовини: сахароза, натрію фосфат, гідроксипропілцелюлоза, ксантанова камедь, кремнію діоксид колоїдний безводний, ароматизатор «Вишня», ароматизатор «Банан», ароматизатор «Ваніль».

Лікарська форма. Порошок для оральної суспензії.

Основні фізико-хімічні властивості: порошок від білого до жовтувато-білого кольору з характерним запахом банана, ванілі та вишні.

Відновлена суспензія являє собою однорідну суспензію від білого до світло-жовтого кольору з характерним запахом банана, ванілі та вишні.

Фармакотерапевтична група.

Протимікробні засоби для системного застосування. Антибактеріальні препарати для системного застосування. Макроліди, лінкозаміди та стрептограміни. Азитроміцин.

Код АТХ J01F A10.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Азитроміцин є макролідним антибіотиком, який належить до групи азалідів. Молекула утворюється у результаті введення атома азоту в лактонове кільце еритроміцину А. Механізм дії азитроміцину полягає в інгібуванні синтезу бактеріального білка за рахунок зв'язування з 50S-субодиницею рибосом і пригнічення транслокації пептидів.

Механізм резистентності.

Повна перехресна резистентність існує серед *Streptococcus pneumoniae*, бета-гемолітичного стрептококу групи А, *Enterococcus faecalis* та *Staphylococcus aureus*, включаючи метицилінорезистентний золотистий стафілокок (MRSA), до еритроміцину, азитроміцину, інших макролідів і лінкозамідів.

Поширеність набутої резистентності може бути різною залежно від місцевості і часу для виділених видів, тому локальна інформація про резистентність необхідна особливо при лікуванні тяжких інфекцій. У разі необхідності можна звернутися за кваліфікованою порадою, якщо місцева поширеність резистентності є такою, коли ефективність препарату при лікуванні принаймні деяких типів інфекцій є сумнівною.

Спектр антимікробної дії азитроміцину

Зазвичай чутливі види

Аеробні грампозитивні бактерії
<i>Staphylococcus aureus</i> метициліночутливий
<i>Streptococcus pneumoniae</i> пеніциліночутливий
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Аеробні грамнегативні бактерії
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Pasteurella multocida</i>
Анаеробні бактерії
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Fusobacterium spp.</i>
<i>Prevotella spp.</i>
<i>Porphyriomonas spp.</i>
Інші мікроорганізми
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Chlamydia pneumoniae</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Види, які можуть набувати резистентності може бути проблемою
Аеробні грампозитивні бактерії
<i>Streptococcus pneumoniae</i> з проміжною чутливістю до пеніциліну і пеніцилінорезистентний
Резистентні організми
Аеробні грампозитивні бактерії
<i>Enterococcus faecalis</i>
Стафілококи MRSA, Methicillin-resistant <i>Staphylococcus epidermidis</i> *
Анаеробні бактерії
Група бактероїдів <i>Bacteroides fragilis</i>

*Метицилінорезистентний золотистий стафілокок має дуже високу поширеність набутої стійкості до макролідів і зазначений тут через рідкісну чутливість до азитроміцину.

Фармакокінетика.

Біодоступність після перорального прийому становить приблизно 37 %. Максимальна концентрація у сироватці крові досягається через 2–3 години після прийому препарату.

При внутрішньому прийомі азитроміцин розподіляється по всьому організму. У фармакокінетичних дослідженнях було показано, що концентрація азитроміцину у тканинах значно вища (в 50 разів), ніж у плазмі крові, що свідчить про сильне зв'язування препарату з тканинами.

Зв'язування з білками сироватки крові варіює залежно від плазмових концентрацій і становить від 12 % при 0,5 мкг/мл до 52 % при 0,05 мкг/мл у сироватці крові. Уявний об'єм розподілу в рівноважному стані (VV_{ss}) становив 31,1 л/кг.

Кінцевий період плазмового напіввиведення повністю відображає період напіввиведення з тканин протягом 2–4 днів.

Приблизно 12 % внутрішньовенної дози азитроміцину виділяється незмінною з сечею протягом наступних трьох днів. Особливо високі концентрації незмінного азитроміцину були виявлені у жовчі людини. Також у жовчі були виявлені 10 метаболітів, які утворювались за допомогою N- та O-деметилування, гідроксилювання кілець дезозаміну і аглікону та розщеплення кладінози кон'югату. Порівняння результатів рідинної хроматографії та мікробіологічних аналізів показало, що метаболіти азитроміцину не є мікробіологічно активними.

Клінічні характеристики.

Показання.

Інфекції, спричинені мікроорганізмами, чутливими до азитроміцину:

- інфекції ЛОР-органів (бактеріальний фарингіт/тонзиліт, синусит, середній отит);
- інфекції дихальних шляхів (бактеріальний бронхіт, негоспітальна пневмонія);
- інфекції шкіри та м'яких тканин (мігруюча еритема, початкова стадія хвороби Лайма), бешиха, імпетиго, вторинні піодерматози.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до азитроміцину, еритроміцину або до будь-якого макролідного чи кетолідного антибіотика, або до будь-якого іншого компонента препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Антациди. При вивченні впливу одночасного застосування антацидів на фармакокінетику азитроміцину загалом не спостерігалось змін у біодоступності, хоча плазмова пікова концентрація азитроміцину зменшувалась приблизно на 25 %. Не слід приймати одночасно азитроміцин і антациди.

Цетиризин. У здорових добровольців при одночасному застосуванні азитроміцину упродовж 5 днів із цетиризином 20 мг у рівноважному стані не спостерігалось фармакокінетичної взаємодії чи суттєвих змін інтервалу QT.

Диданозин. При одночасному застосуванні добових доз 1200 мг азитроміцину з 400 мг диданозину на добу у шести ВІЛ-позитивних добровольців не було виявлено впливу на фармакокінетику диданозину в рівноважному стані порівняно з плацебо.

Дигоксин і колхіцин. Повідомлялося, що супутнє застосування макролідних антибіотиків, включаючи азитроміцин, та субстратів Р-глікопротеїну, таких як дигоксин і колхіцин, призводить до підвищення рівня субстрату Р-глікопротеїну в сироватці крові. Отже, при супутньому застосуванні азитроміцину та субстрату Р-глікопротеїну, такого як дигоксин, необхідно враховувати можливість підвищення концентрації субстрату в сироватці крові.

Зидовудин. Одноразові дози 1000 мг та багаторазові дози 1200 мг або 600 мг азитроміцину мали незначний вплив на плазмову фармакокінетику або виділення з сечею зидовудину або його глюкуронідних метаболітів. Однак прийом азитроміцину підвищував концентрації фосфорильованого зидовудину, клінічно активного метаболіту, в мононуклеарах у периферичному кровообігу. Клінічна значущість цих даних не з'ясована, але може бути корисною для пацієнтів.

Азитроміцин не має суттєвої взаємодії з печінковою системою цитохрому Р450. Вважається, що препарат не має фармакокінетичної лікарської взаємодії, характерної для еритроміцину та інших макролідів. Азитроміцин не спричиняє індукцію або інактивацію печінкового цитохрому Р450 через цитохром-метаболітний комплекс.

Ріжки. З огляду на теоретичну можливість виникнення ерготизму одночасне введення азитроміцину з похідними ріжків не рекомендується.

Були проведені фармакокінетичні дослідження застосування азитроміцину і нижчезазначених препаратів, метаболізм яких значною мірою відбувається з участю цитохрому Р450.

Аторвастатин. одночасне застосування аторвастатину (10 мг на добу) та азитроміцину (500 мг на добу) не спричиняло зміни концентрацій аторвастатину у плазмі крові (на основі аналізу інгібування НМГ СоА-редуктази). Проте в постмаркетинговий період було зареєстровано випадки рабдоміолізу у пацієнтів, що застосовували азитроміцин зі статинами.

Карбамазепін. У дослідженні фармакокінетичної взаємодії у здорових добровольців азитроміцин не виявив значного впливу на плазмові рівні карбамазепіну або на його активні метаболіти.

Циметидин. У фармакокінетичному дослідженні впливу однократної дози циметидину, прийнятої за 2 години до прийому азитроміцину, на фармакокінетику азитроміцину жодних змін у фармакокінетиці азитроміцину не спостерігалось.

Пероральні антикоагулянти типу кумарину. У дослідженні фармакокінетичної взаємодії азитроміцин не змінював антикоагулянтний ефект одноразової дози 15 мг варфарину, призначеного здоровим добровольцям. У постмаркетинговий період були отримані повідомлення про потенціювання антикоагулянтного ефекту після одночасного застосування азитроміцину та пероральних антикоагулянтів типу кумарину. Хоча причинний зв'язок встановлений не був, слід враховувати необхідність проведення частого моніторингу протромбінового часу при призначенні азитроміцину пацієнтам, які отримують пероральні антикоагулянти типу кумарину.

Циклоспорин. У фармакокінетичному дослідженні у здорових добровольців, яким давали пероральну дозу азитроміцину 500 мг/день упродовж 3 днів, а

потім одноразову пероральну дозу циклоспорину 10 мг/кг, було продемонстровано значне підвищення $C_{\max}$ та AUC_{0-5} циклоспорину. Тому слід проявляти обережність при одночасному застосуванні цих препаратів. Якщо одночасне застосування цих препаратів є необхідним, слід контролювати рівні циклоспорину і відповідним чином коригувати дозу.

Ефавіренц. Одночасне застосування одноразової дози азитроміцину 600 мг і 400 мг ефавіренцу щоденно протягом 7 днів не спричиняло будь-якої клінічно суттєвої фармакокінетичної взаємодії.

Флуконазол. Одночасне застосування одноразової дози азитроміцину 1200 мг не призводить до зміни фармакокінетики одноразової дози флуконазолу 800 мг. Загальна експозиція і період напіввиведення азитроміцину не змінювалися при одночасному застосуванні флуконазолу, проте спостерігалось клінічно незначне зниження $C_{\max}$ (18 %) азитроміцину.

Індиавір. Одночасне застосування одноразової дози азитроміцину 1200 мг не спричиняє статистично достовірного впливу на фармакокінетику індиавіру, який приймають у дозі 800 мг 3 рази на добу протягом 5 днів.

Метилпреднізолон. У дослідженні фармакокінетичної взаємодії у здорових добровольців азитроміцин суттєво не впливав на фармакокінетику метилпреднізолону.

Мідазолам. У здорових добровольців одночасне застосування азитроміцину 500 мг на добу протягом 3 днів не спричиняло клінічно значущих змін фармакокінетики і фармакодинаміки мідазоламу, який застосовувався як одноразова доза 15 мг.

Нелфінавір. Одночасне застосування азитроміцину (1200 мг) і нелфінавіру в рівноважних концентраціях (750 мг 3 рази на добу) спричиняє підвищення концентрації азитроміцину. Клінічно значущих побічних явищ не спостерігалось, відповідно, немає потреби у коригуванні дози.

Рифабутин. Одночасне застосування азитроміцину і рифабутину не впливало на концентрації цих препаратів у сироватці крові. Нейтропенія спостерігалась у суб'єктів, які приймали одночасно азитроміцин і рифабутин. Хоча нейтропенія була пов'язана із застосуванням рифабутину, причинний зв'язок з одночасним прийомом азитроміцину не був встановлений.

Силденафіл. У здорових добровольців чоловічої статі не було отримано доказів впливу азитроміцину (500 мг на добу протягом 3 днів) на значення AUC і $C_{\max}$ силденафілу або його основного циркулюючого метаболіту.

Терфенадин. У фармакокінетичних дослідженнях не повідомлялося про взаємодію між азитроміцином і терфенадином. У деяких випадках не можна виключити можливість такої взаємодії повністю; однак немає спеціальних даних про наявність такої взаємодії.

Теофілін. Відсутні дані щодо клінічно суттєвої фармакокінетичної взаємодії при одночасному застосуванні азитроміцину і теофіліну здоровими добровольцями.

Тріазолам. Одночасне застосування здоровими добровольцями азитроміцину 500 мг в перший день і 250 мг другого дня з 0,125 мг тріазоламу суттєво не впливало на всі фармакокінетичні показники тріазоламу порівняно із застосуванням тріазоламу і плацебо.

Триметоприм/сульфаметоксазол одночасне застосування триметоприму/сульфаметоксазолу подвійної концентрації (160 мг/800 мг) упродовж 7 днів із азитроміцином 1200 мг на 7-му добу не виявляло суттєвого впливу на максимальні концентрації, загальну експозицію або екскрецію із сечею триметоприму або сульфаметоксазолу. Значення концентрацій азитроміцину в сироватці крові відповідали таким, які спостерігалися в інших дослідженнях.

Особливості застосування.

Алергічні реакції. Як і у випадку з еритроміцином та іншими макролідними антибіотиками, повідомлялося про рідкісні серйозні алергічні реакції, включаючи ангіоневротичний набряк та анафілаксію (у поодиноких випадках - з летальним наслідком), дерматологічні реакції, у тому числі гострий генералізований екзантематозний пустульоз. Деякі з цих реакцій, спричинених азитроміцином, спричиняли рецидивні симптоми і потребували тривалішого спостереження і лікування.

Порушення функції печінки. Оскільки печінка є основним шляхом виведення азитроміцину, слід обережно призначати азитроміцин пацієнтам з серйозними захворюваннями печінки. Повідомлялося про випадки фульмінантного гепатиту, що спричиняє небезпечне для життя порушення печінкової функції, при прийомі азитроміцину. Можливо, деякі пацієнти в анамнезі мали захворювання печінки або застосовували інші гепатотоксичні лікарські засоби.

Необхідно проводити аналізи/проби функції печінки у випадку розвитку ознак і симптомів дисфункції печінки, наприклад, астенії, що швидко розвивається і супроводжується жовтяницею, темною сечею, схильністю до кровотеч або печінковою енцефалопатією.

У разі виявлення порушення функції печінки застосування азитроміцину слід припинити.

Ріжки. У пацієнтів, які приймають похідні ріжків, одночасне застосування деяких макролідних антибіотиків сприяє швидкому розвитку ерготизму. Відсутні дані щодо можливості взаємодії між ріжками та азитроміцином. Проте через теоретичну можливість ерготизму азитроміцин не слід призначати одночасно з похідними ріжків.

Суперінфекції. Як і у випадку з іншими антибіотиками, рекомендується проводити спостереження щодо ознак суперінфекції, спричиненої нечутливими організмами, включаючи грибки.

При прийомі майже всіх антибактеріальних препаратів, включаючи азитроміцин, повідомлялось про діарею, асоційовану із *Clostridium difficile* (CDAD), серйозність якої варіювала від слабо вираженої діареї до коліту з летальним наслідком. Лікування антибактеріальними препаратами змінює нормальну флору в товстій кишці, що призводить до надмірного росту *C. difficile*.

C. difficile виробляє токсини А і В, які сприяють розвитку CDAD. Штами *C. difficile*, що гіперпродукують токсини, є причиною підвищеного рівня захворюваності й летальності, оскільки ці інфекції можуть бути резистентними до антимікробної терапії і потребувати проведення колектомії. Необхідно розглянути можливість розвитку CDAD у всіх пацієнтів з діареєю, спричиненою застосуванням антибіотиків. Потрібно ретельне ведення історії хвороби, оскільки, як повідомлялось, CDAD може мати місце впродовж 2 місяців після прийому антибактеріальних препаратів.

Порушення функції нирок. У пацієнтів із серйозною дисфункцією нирок (швидкість клубочкової фільтрації < 10 мл/хв) спостерігалось 33 % збільшення системної експозиції з азитроміцином.

Подовження серцевої реполяризації та інтервалу QT, які підвищували ризик розвитку серцевої аритмії та тріпотіння-мерехтіння шлуночків (*torsade de pointes*), спостерігались при лікуванні іншими макролідними антибіотиками. Подібний ефект азитроміцину не можна повністю виключити у пацієнтів із підвищеним ризиком подовженої серцевої реполяризації, тому слід з обережністю призначати лікування пацієнтам:

- з вродженою або зареєстрованою пролонгацією інтервалу QT;
- які наразі проходять лікування із застосуванням інших активних речовин, які, як відомо, подовжують інтервал QT, наприклад, антиаритмічні препарати класів IA (квінідин та прокаїнамід) і III (дофетилід, аміодарон та соталол), цисаприд і терфенадин, нейролептичні засоби, такі як пімозид; антидепресанти, такі як циталопрам, а також фторхінолони, такі як моксифлоксацин та левофлоксацин;
- з порушенням електролітного обміну, особливо у випадку гіпокаліємії і гіпомагніємії;
- з клінічно релевантною брадикардією, серцевою аритмією або тяжкою серцевою недостатністю.

Міастенія гравіс. Повідомлялося про загострення симптомів міастенії гравіс або про новий розвиток міастенічного синдрому у пацієнтів, які отримують терапію азитроміцином.

Стрептококові інфекції. Азитроміцин загалом ефективний у лікуванні стрептокової інфекції у ротоглотці, стосовно профілактики ревматичної атаки немає жодних даних, які демонструють ефективність азитроміцину. Антимікробний препарат з анаеробною активністю необхідно приймати в комбінації з азитроміцином, якщо припускається, що анаеробні мікроорганізми зумовлюють розвиток інфекції.

Інше.

Безпечність та ефективність для профілактики або лікування *Mycobacterium Avium Complex* у дітей не встановлені.

Азитроміцин, порошок для оральної суспензії, містить сахарозу. Пацієнтам, які мають рідкісні спадкові проблеми, пов'язані з непереносимістю фруктози, мальбсорбцією глюкози-галактози або недостатністю сахарази-ізомальтази, не слід застосовувати цей лікарський засіб.

Препарат містить натрію фосфат (18,2 мг в 1 мл суспензії). Це слід враховувати при призначенні препарату пацієнтам, які застосовують натрій-контрольовану дієту.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Немає адекватних даних про застосування азитроміцину вагітним жінкам. У дослідженнях репродуктивної токсичності у тварин тератогенного шкідливого впливу азитроміцину на плід не відзначено, однак препарат проникав крізь плаценту. Безпеку застосування азитроміцину під час вагітності не підтверджено. Тому азитроміцин призначають під час вагітності, тільки якщо користь перевищує ризик.

Годування груддю.

Повідомлялося, що азитроміцин проникає у грудне молоко людини, але відповідних та належним чином контрольованих клінічних досліджень, які давали б можливість охарактеризувати фармакокінетику екскреції азитроміцину в грудне молоко людини, не проводилося.

Фертильність.

Дослідження фертильності проводили на щурах; показник вагітності знижувався після введення азитроміцину. Релевантність цих даних стосовно людини невідома.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Докази того, що азитроміцин може погіршувати здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами, відсутні, але слід враховувати можливість розвитку побічних реакцій, таких як делірій, галюцинації, запаморочення, сонливість, непритомність, судоми, які можуть вплинути на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Препарат застосовувати у вигляді одноразової добової дози принаймні за 1 годину до або через 2 години після їди. Дозу відміряти за допомогою перорального дозувального шприца або ложечки, вкладених в упаковку.

Безпосередньо після застосування суспензії дитині треба дати випити кілька ковтків рідини для того, щоб змити і проковтнути залишки суспензії у ротовій порожнині.

У разі пропуску прийому 1 дози препарату пропущену дозу належить прийняти якомога раніше, а наступні – з інтервалами у 24 години.

При *інфекціях ЛОР-органів і дихальних шляхів, шкіри та м'яких тканин* (окрім хронічної мігруючої еритеми) загальна доза азитроміцину становить 30 мг/кг маси тіла (10 мг/кг маси тіла 1 раз на добу). Тривалість лікування становить 3 дні.

Залежно від маси тіла дитини рекомендована така схема дозування суспензії Азимед®:

Маса тіла	Добова доза суспензії 100 мг/ 5 мл	Вміст азитроміцину в добовій дозі суспензії
5 кг	2,5 мл	50 мг
6 кг	3 мл	60 мг
7 кг	3,5 мл	70 мг
8 кг	4 мл	80 мг
9 кг	4,5 мл	90 мг
10-14 кг	5 мл	100 мг

Маса тіла	5 кг	6 кг	7 кг	8 кг	9 кг	10–14 кг
Добова доза суспензії	2,5 мл	3 мл	3,5 мл	4 мл	4,5 мл	5 мл
Вміст азитроміцину в добовій дозі суспензії	50 мг	60 мг	70 мг	80 мг	90 мг	100 мг
Кількість води, яку необхідно додати для отримання суспензії	11 мл					

При *мігруючій еритемі* загальна доза азитроміцину становить 60 мг/кг: у 1-й день слід прийняти 20 мг/кг маси тіла, потім по 10 мг/кг маси тіла 1 раз на добу з 2-го по 5-й день. Тривалість лікування становить 5 днів.

Було показано, що азитроміцин ефективний при лікуванні стрептококового фарингіту у дітей у вигляді одноразової дози в 10 мг/кг або 20 мг/кг протягом 3 днів. При порівнянні цих двох доз у клінічних дослідженнях була виявлена подібна клінічна ефективність, хоча бактеріальна ерадикація була більш значною при добовій дозі в 20 мг/кг. Однак зазвичай препаратом вибору у профілактиці фарингіту, спричиненого *Streptococcus pyogenes*, та ревматичного поліартриту, який виникає як вторинне захворювання, є пеніцилін.

Пацієнти літнього віку.

Для людей літнього віку немає необхідності змінювати дозування.

Оскільки пацієнти літнього віку можуть входити до груп ризику щодо порушень провідності серця, рекомендовано дотримуватися обережності при

застосуванні азитроміцину у зв'язку з ризиком розвитку серцевої аритмії та аритмії *torsade de pointes*.

Пацієнти з порушенням функції нирок.

У пацієнтів з незначними порушеннями функцій нирок (швидкість клубочкової фільтрації 10–80 мл/хв) можна використовувати те ж саме дозування, що й у пацієнтів із нормальною функцією нирок. Азитроміцин необхідно з обережністю призначати пацієнтам з тяжким порушенням функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації < 10 мл/хв).

Пацієнти з порушенням функції печінки

Оскільки азитроміцин метаболізується в печінці та виводиться з жовчю, препарат не слід застосовувати пацієнтам з тяжким порушенням функції печінки. Досліджень, пов'язаних із лікуванням таких пацієнтів із застосуванням азитроміцину, не проводилося.

Приготування суспензії

Флакон містить порошок, з якого додаванням води (дистильованої або прокип'яченої і охолодженої) готують суспензію. Кількість води, необхідної для розчинення препарату, можна відміряти за допомогою шприца для дозування.

1. Кришку флакона натиснути донизу і повернути проти руху годинникової стрілки.

2. З чистого посуду відміряти 11 мл води і додати у флакон із порошком.

3. Вміст флакона ретельно збовтати до отримання однорідної суспензії.

Після розчинення порошку флакон буде містити додаткові 5 мл суспензії Азимед®.

Використання ложечки і шприца для дозування.

Упаковка містить шприц для дозування і ложечку. Лікар порадить, як застосовувати ложечку або шприц. Ложечка має розмітки 2,5 мл та 5 мл.

Заповнення шприца препаратом

1. Перед вживанням суспензію збовтати.

2. Кришку натиснути донизу і повернути проти руху годинникової стрілки.

3. Занурити шприц у суспензію і, витягаючи поршень догори, засмоктати необхідну кількість суспензії.

4. Якщо у шприці є пухирці повітря, слід повернути препарат у флакон і повторити

дії пункту 3.

Застосування препарату дитині

5. Розташувати дитину як для годування.

6. Кінчик шприца покласти у рот дитині і поволі витіснити вміст.

7. Дати дитині можливість поступово проковтнути всю кількість.

8. Після приймання препарату дати дитині випити трохи чаю або соку, щоб змити і проковтнути залишки суспензії у ротовій порожнині.

Очищення і зберігання

9. Використаний шприц розібрати, промити проточною водою, висушити і зберігати у сухому і чистому місці разом із препаратом.

Після того як дитина прийняла останню дозу препарату, шприц і флакон належить знищити.

Діти.

Застосовувати дітям з масою тіла від 5 до 15 кг. Дітям з масою тіла більше 15 кг рекомендується застосовувати Азимед®, порошок для оральної суспензії, 200 мг/ 5 мл.

Передозування.

Досвід клінічного застосування азитроміцину свідчить про те, що побічні прояви, які розвиваються при прийомі вищих, ніж рекомендовано, доз препарату, подібні до таких, що спостерігаються при застосуванні звичайних терапевтичних доз, а саме: вони можуть включати діарею, нудоту, блювання, оборотну втрату слуху. У разі передозування, при необхідності, рекомендується прийом активованого вугілля та проведення загальних симптоматичних і підтримуючих лікувальних заходів.

Побічні реакції.

У нижченаведеній таблиці відповідно до класу систем та органів та частоти виникнення вказано побічні реакції, визначені в клінічних дослідженнях і в

період постмаркетингового спостереження, які спостерігалися при застосуванні всіх лікарських форм азитроміцину. Побічні реакції, зареєстровані в період постмаркетингового спостереження, виділені курсивом. Групи за частотою проявів визначали за такою шкалою: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$); невідомо (не можна визначити з наявних даних). У межах кожної групи за частотою проявів небажані явища зазначено у порядку зменшення їхньої тяжкості.

Клас систем та органів	Небажана реакція	Частота
Інфекції та інвазії	Кандидоз, оральний кандидоз, піхвові інфекції, пневмонія, грибова інфекція, бактеріальна інфекція, фарингіт, гастроентерит, порушення функції дихання, риніт	Нечасто
	<i>Псевдомембранозний коліт</i>	Невідомо
З боку системи крові і лімфатичної системи	Лейкопенія, нейтропенія, еозинофілія	Нечасто
	<i>Тромбоцитопенія, гемолітична анемія</i>	Невідомо
З боку імунної системи	Ангіоневротичний набряк, реакції гіперчутливості	Нечасто
	<i>Анафілактична реакція</i>	Невідомо
З боку обміну речовин	Анорексія	Нечасто
З боку психіки	Нервозність, безсоння	Нечасто
	Ажитація	Рідко
	<i>Агресивність, тривога, делірій, галюцинації</i>	Невідомо
З боку нервової системи	Головний біль	Часто
	Запаморочення, сонливість, дисгевзія, парестезія	Нечасто
	<i>Непритомність, судоми, гіпестезія, психомоторна підвищена активність, аносмія, агеvзія, паросмія, міастенія гравіс</i>	Невідомо
З боку органів зору	Порушення зору	Нечасто
З боку органів слуху	Розлади з боку органів слуху, вертиго	Нечасто
	Порушення слуху, включаючи глухоту та/або дзвін у вухах	Невідомо
З боку серця	Пальпітація	Нечасто
	<i>Тріпотіння-мерехтіння шлуночків (torsade de pointes), аритмія, включаючи шлуночкову тахікардію, подовження QT-інтервалу на ЕКГ</i>	Невідомо
З боку судин	Припливи	Нечасто
	<i>Артеріальна гіпотензія</i>	Невідомо
З боку респіраторної системи	Диспное, носова кровотеча	Нечасто
З боку травного тракту	Діарея	Дуже часто

	Блювання, біль у животі, нудота	Часто
	Запор, метеоризм, диспепсія, гастрит, дисфагія, сухість у роті, відрижка, виразки у ротовій порожнині, гіперсекреція слини	Нечасто
	<i>Панкреатит, зміна кольору язика</i>	Невідомо
<i>З боку гепатобіліарної системи</i>	Порушення функції печінки, холестатична жовтяниця	Рідко
	<i>Печінкова недостатність (яка рідко призводила до летального наслідку), фульмінантний гепатит, некротичний гепатит</i>	Невідомо
<i>З боку шкіри та підшкірної клітковини</i>	Висипання, свербіж, кропив'янка, дерматит, сухість шкіри, гіпергідроз	Нечасто
	<i>Фоточутливість, гострий генералізований екзантематозний пустульоз</i>	Рідко
	<i>Синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, поліморфна еритема, реакція на лікарський засіб з еозинофілією та системними симптомами</i>	Невідомо
<i>З боку скелетно-м'язової системи</i>	Остеоартрит, міалгія, біль у спині, біль у шийі	Нечасто
	Артралгія	Невідомо
<i>З боку сечовидільної системи</i>	Дизурія, біль у нирках	Нечасто
	<i>Гостра ниркова недостатність, інтерстиціальний нефрит</i>	Невідомо
<i>З боку репродуктивної системи та молочних залоз</i>	Маткова кровотеча, тестикулярні порушення	Нечасто
<i>Загальні порушення та місцеві реакції</i>	Набряк, астенія, нездужання, втома, набряк обличчя, біль у грудях, гіпертермія, біль, периферичний набряк	Нечасто
<i>Лабораторні показники</i>	Знижена кількість лімфоцитів, підвищена кількість еозинофілів, знижений рівень бікарбонату крові, підвищення рівня базофілів, підвищення рівня моноцитів, підвищення рівня нейтрофілів	Часто
	Підвищений рівень аспартатамінотрансферази, підвищений рівень аланінамінотрансферази, підвищений рівень білірубіну в крові, підвищений рівень сечовини в крові, підвищений рівень креатиніну в крові, зміни показників калію у крові, підвищення рівня лужної фосфатази, підвищення рівня хлориду, підвищення рівня глюкози, підвищення рівня тромбоцитів, зниження рівня гематокриту, підвищення рівня бікарбонату, відхилення рівня натрію	Нечасто

Ураження та отруєння	Ускладнення після процедури	Нечасто
----------------------	-----------------------------	---------

Інформація про небажані реакції, можливо пов’язані з профілактикою та лікуванням *Mycobacterium Avium Complex*, базується на даних клінічних досліджень та спостережень у постмаркетинговий період. Ці небажані реакції відрізняються за типом або за частотою від тих, про які повідомлялося при застосуванні швидкодійних лікарських форм та лікарських форм тривалої дії.

Побічні реакції, можливо пов’язані з профілактикою та лікуванням Mycobacterium Avium Complex

Клас систем та органів	Побічна реакція	Частота
<i>З боку обміну речовин</i>	Анорексія	Часто
<i>З боку нервової системи</i>	Запаморочення, головний біль, парестезія, дисгевзія	Часто
	Гіпестезія	Нечасто
<i>З боку органів зору</i>	Порушення зору	Часто
<i>З боку органів слуху</i>	Глухота	Часто
	Порушення слуху, дзвін у вухах	Нечасто
<i>З боку серця</i>	Пальпітація	Нечасто
<i>З боку травного тракту</i>	Діарея, біль у животі, нудота, метеоризм, шлунково-кишковий дискомфорт, часті рідкі випорожнення	Дуже часто
<i>З боку гепатобіліарної системи</i>	Гепатит	Нечасто
<i>З боку шкіри та підшкірної клітковини</i>	Висипання, свербіж	Часто
	Синдром Стівенса–Джонсона, фоточутливість	Нечасто
<i>З боку скелетно-м’язової системи</i>	Артралгія	Часто
<i>Загальні порушення та місцеві реакції</i>	Підвищена втомлюваність	Часто

Термін придатності.

2 роки.

Термін придатності приготованої суспензії – 5 днів.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Приготовану суспензію зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 400 мг азитроміцину для приготування 20 мл суспензії для перорального застосування у флаконі. 1 флакон разом з каліброваним шприцом та мірною ложечкою для дозування у пацці.

Категорія відпуску. За рецептом

Виробник. ПАТ «Київмедпрепарат».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця впровадження діяльності. Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського, 139.

Дата останнього перегляду.

УТВЕРЖДЕНО
Приказ Министерства
здравоохранения Украины
04.08.2017 № 887
Регистрационное удостоверение
№ UA/7234/03/01

ИЗМЕНЕНИЯ ВНЕСЕНЫ
Приказ Министерства здравоохранения Украины

_____ № _____

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства

АЗИМЕД®
(AZIMED®)

Состав:

действующее вещество: азитромицин;

1 флакон содержит азитромицина дигидрата в пересчете на азитромицин 400 мг;

5 мл суспензии содержит азитромицина дигидрата в пересчете на азитромицин 100 мг;

вспомогательные вещества: сахароза, натрия фосфат, гидроксипропилцеллюлоза, ксантановая камедь, кремния диоксид коллоидный безводный, ароматизатор «Вишня», ароматизатор «Банан», ароматизатор «Ваниль».

Лекарственная форма. Порошок для оральной суспензии.

Основные физико-химические свойства: порошок от белого до желтовато-белого цвета с характерным запахом банана, ванили и вишни.

Восстановленная суспензия представляет собой однородную суспензию от белого до светло-желтого цвета с характерным запахом банана, ванили и вишни.

Фармакотерапевтическая группа.

Противомикробные средства для системного применения. Антибактериальные препараты для системного применения. Макролиды, линкозамиды и

стрептограммины. Азитромицин.
Код АТХ J01F A10.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Азитромицин является макролидным антибиотиком, который относится к группе азалидов. Молекула образуется в результате введения атома азота в лактоновое кольцо эритромицина А. Механизм действия азитромицина заключается в подавлении синтеза бактериального белка за счет связывания с 50S-субъединицей рибосом и угнетение транслокации пептидов.

Механизм резистентности.

Полная перекрестная резистентность существует среди *Streptococcus pneumoniae*, бета-гемолитического стрептококка группы А, *Enterococcus faecalis* и *Staphylococcus aureus*, включая метициллин - резистентный золотистый стафилококк (MRSA), к эритромицину, азитромицину, другим макролидам и линкозамидам.

Распространенность приобретенной резистентности может быть разной в зависимости от местности и времени для выделенных видов, поэтому локальная информация о резистентности необходима особенно при лечении тяжелых инфекций. В случае необходимости можно обратиться за квалифицированным советом, если местная распространенность резистентности такова, когда эффективность препарата при лечении по крайней мере некоторых типов инфекций сомнительна.

Спектр антимикробного действия азитромицина

Обычно чувствительные виды
Аэробные грамположительные бактерии
<i>Staphylococcus aureus</i> метициллин - чувствительный
<i>Streptococcus pneumoniae</i> пенициллин - чувствительный
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Аэробные грамотрицательные бактерии
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Pasteurella multocida</i>
Анаэробні бактерії
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Fusobacterium spp.</i>
<i>Prevotella spp.</i>
<i>Porphyriomonas spp.</i>
Другие микроорганизмы

<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Chlamydia pneumoniae</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Виды, которые могут приобретать резистентность
Аэробные грамположительные бактерии
<i>Streptococcus pneumoniae</i> с промежуточной чувствительностью к пенициллину и пенициллин - резистентный
Резистентные организмы
Аэробные грамположительные бактерии
<i>Enterococcus faecalis</i>
Стафилококки MRSA, Methicillin-resistant <i>Staphylococcus epidermidis</i> *
Анаэробные бактерии
Группа бациллоидов <i>Bacteroides fragilis</i>

* Метициллин - резистентный золотистый стафилококк имеет очень высокую распространенность приобретенной устойчивости к макролидам и был указан здесь из-за редкой чувствительности к азитромицину.

Фармакокинетика.

Биодоступность после перорального приема составляет примерно 37 %. Максимальная концентрация в сыворотке крови достигается через 2–3 часа после приема препарата.

При приеме азитромицин распределяется по всему организму. В фармакокинетических исследованиях было показано, что концентрация азитромицина в тканях значительно выше (в 50 раз), чем в плазме крови, что свидетельствует о сильном связывании препарата с тканями.

Связывание с белками плазмы крови варьирует в зависимости от плазменных концентраций и составляет от 12 % при 0,5 мкг / мл до 52 % при 0,05 мкг / мл в сыворотке крови. Объем распределения в равновесном состоянии (VV_{ss}) составил 31,1 л / кг.

Конечный период плазменного полувыведения полностью отражает период полувыведения из тканей в течение 2–4 дней.

Примерно 12 % дозы азитромицина выделяется неизменной с мочой в течение следующих трех дней. Особенно высокие концентрации неизмененного азитромицина были обнаружены в желчи человека. Также в желчи были обнаружены десять метаболитов, которые образовывались с помощью N- и O-деметилирования, гидроксирования колец дезоамина и агликона и расщепления кладинозы конъюгата. Сравнение результатов жидкостной хроматографии и микробиологических анализов показало, что метаболиты азитромицина не являются микробиологически активными.

Клинические характеристики.

Показания.

Инфекции, вызванные микроорганизмами, чувствительными к азитромицину:

- инфекции ЛОР-органов (бактериальный фарингит/тонзиллит, синусит, средний отит);
- инфекции дыхательных путей (бактериальный бронхит, негоспитальная пневмония);
- инфекции кожи и мягких тканей (мигрирующая эритема, начальная стадия болезни Лайма), рожа, импетиго, вторичные пидерматозы.

Противопоказания.

Повышенная чувствительность к азитромицину, эритромицину или к какому-либо другому макролидному или кетолидному антибиотику, или к

какому-либо другому компоненту препарата.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Антациды. При изучении влияния одновременного применения антацидов на фармакокинетику азитромицина в общем не наблюдалось изменений в биодоступности, хотя плазменные пиковые концентрации азитромицина уменьшались приблизительно на 25 %. Не следует принимать одновременно азитромицин и антациды.

Цетиризин. У здоровых добровольцев при одновременном применении азитромицина в течение 5 дней с цетиризином 20 мг в равновесном состоянии не наблюдались явления фармакокинетического взаимодействия или существенного изменения интервала QT.

Диданозин. При одновременном применении суточных доз 1200 мг азитромицина с 400 мг диданозина в сутки в шести ВИЧ-положительных добровольцев не было выявлено влияния на фармакокинетику диданозина в равновесном состоянии по сравнению с плацебо.

Дигоксин и колхицин. Сообщалось, что одновременное применение макролидных антибиотиков, включая азитромицин, и субстратов Р-гликопротеина, таких как дигоксин и колхицин, приводит к повышению уровня субстрата Р-гликопротеина в сыворотке крови. Следовательно, при одновременном применении азитромицина и субстрата Р-гликопротеина такого как дигоксин, необходимо учитывать возможность повышения концентрации дигоксина в сыворотке крови.

Зидовудин. Однократные дозы 1000 мг и многократные дозы 1200 мг или 600 мг азитромицина имели незначительное влияние на плазменную фармакокинетику или выделение с мочой зидовудина или его глюкуронидных метаболитов. Однако прием азитромицина повышал концентрации фосфорилированного зидовудина, клинически активного метаболита в мононуклеарах в периферическом кровообращении. Клиническая значимость этих данных неясна, но может быть полезной для пациентов.

Азитромицин не имеет существенного взаимодействия с печеночной системой цитохрома P450. Считается, что препарат не имеет фармакокинетического лекарственного взаимодействия, характерного для эритромицина и других макролидов. Азитромицин не вызывает индукцию или инактивацию печеночного цитохрома P450 через цитохром-метаболитный комплекс.

Спорынья. Учитывая теоретическую возможность возникновения эрготизма одновременное введение азитромицина с производными спорыньи не рекомендуется.

Были проведены фармакокинетические исследования применения азитромицина и следующих препаратов, метаболизм которых в значительной степени происходит с участием цитохрома P450.

Аторвастатин. Одновременное применение аторвастатина (10 мг в сутки) и азитромицина (500 мг в сутки) не вызывало изменения концентраций аторвастатина в плазме крови (на основе анализа ингибирования HMG CoA-редуктазы). Однако в постмаркетинговый период были зарегистрированы случаи рабдомиолиза у пациентов, применявших азитромицин со статинами.

Карбамазепин. В исследовании фармакокинетического взаимодействия у здоровых волонтеров азитромицин не проявил значимого влияния на плазменные уровни карбамазепина или на его активные метаболиты.

Циметидин. В фармакокинетическом исследовании влияния однократной дозы циметидина, принятой за 2 часа до приема азитромицина, никаких изменений фармакокинетики азитромицина не наблюдалось.

Пероральные антикоагулянты типа кумарина. В исследовании фармакокинетического взаимодействия азитромицин не изменял антикоагулянтного эффекта однократной дозы 15 мг варфарина, предназначенного здоровым добровольцам. В постмаркетинговый период были получены сообщения о потенцировании антикоагулянтного эффекта после одновременного применения азитромицина и пероральных антикоагулянтов типа кумарина. Хотя причинная связь не установлена, следует учитывать необходимость проведения частого мониторинга протромбинового времени при назначении азитромицина пациентам, получающим пероральные антикоагулянты типа кумарина.

Циклоспорин. В фармакокинетических исследованиях у здоровых добровольцев, которым давали перорально дозу азитромицина 500 мг/день в течение 3

дней, а затем однократную дозу циклоспорина 10 мг/кг, было продемонстрировано значительное повышение $C_{\max}$ и AUC_{0-5} циклоспорина. Поэтому следует проявлять осторожность при одновременном применении этих препаратов. Если одновременное применение этих препаратов необходимо, следует контролировать уровень циклоспорина и соответствующим образом корректировать дозу.

Эфавиренц. Одновременное применение однократной дозы азитромицина 600 мг и 400 мг эфавиренца ежедневно в течение 7 дней не вызывало каких-либо клинически значимых фармакокинетических взаимодействий.

Флуконазол. Одновременное применение однократной дозы азитромицина 1200 мг не приводит к изменению фармакокинетики однократной дозы флуконазола 800 мг. Общая экспозиция и период полувыведения азитромицина не изменялись при одновременном применении флуконазола, однако наблюдалось клинически не значимое снижение $C_{\max}$ (18 %) азитромицина.

Индинавир. Одновременное применение однократной дозы азитромицина 1200 мг не вызывает статистически достоверного влияния на фармакокинетику индинавира, который назначают в дозе 800 мг 3 раза в сутки в течение 5 дней.

Метилпреднизолон. В исследовании фармакокинетического взаимодействия азитромицин существенно не влиял на фармакокинетику метилпреднизолона.

Мидазолам. У здоровых добровольцев одновременное применение азитромицина 500 мг в сутки в течение 3 дней не вызывало клинически значимых изменений фармакокинетики и фармакодинамики мидазолама, который применялся однократно в дозе 15 мг.

Нелфинавир. Одновременное применение азитромицина (1200 мг) и нелфинавира в равновесных концентрациях (750 мг 3 раза в сутки) приводит к повышению концентрации азитромицина. Клинически значимых побочных явлений не наблюдалось, соответственно, нет необходимости в коррекции дозы.

Рифабутин. Одновременное применение азитромицина и рифабутина не влияло на концентрации этих препаратов в сыворотке крови. Нейтропения наблюдалась у субъектов, которые принимали одновременно азитромицин и рифабутин. Хотя нейтропения была связана с применением рифабутина, причинная связь с одновременным приемом с азитромицином не была установлена.

Силденафил. В здоровых добровольцев мужского пола не было получено доказательства влияния азитромицина (500 мг в сутки в течение 3 дней) на значение AUC и $C_{\max}$ силденафила или его основного циркулирующего метаболита.

Терфенадин. В фармакокинетических исследованиях не сообщалось о взаимодействии между азитромицином и терфенадином. В некоторых случаях нельзя исключить возможность такого взаимодействия полностью; однако нет данных о наличии такого взаимодействия.

Теofilлин. Отсутствуют данные о клинически существенном фармакокинетическом взаимодействии при одновременном применении азитромицина и теofilлина здоровыми добровольцами.

Триазолам. Одновременное применение здоровыми добровольцами азитромицина 500 мг в первый день и 250 мг во второй день с 0,125 мг триазолама существенно не влияло на все фармакокинетические показатели триазолама по сравнению с применением триазолама и плацебо.

Триметоприм/сульфаметоксазол. Одновременное применение триметоприма/сульфаметоксазола двойной концентрации (160 мг/800 мг) в течение 7 дней с азитромицином 1200 мг на 7-е сутки не проявляли существенного влияния на максимальные концентрации, общую экспозицию или экскрецию с мочой триметоприма или сульфаметоксазола. Значение концентрации азитромицина в сыворотке крови соответствовали таким, которые наблюдались в других исследованиях.

Особенности применения.

Аллергические реакции. Как и в случае с эритромицином и другими макролидными антибиотиками, сообщалось о редких серьезных аллергических реакциях, включая ангионевротический отек и анафилаксию (в единичных случаях – с летальным исходом), дерматологические реакции, в том числе острый генерализованный экзантематозный пустулез. Некоторые из этих реакций, обусловленные азитромицином, вызывали рецидивирующие

симптомы и требовали более длительного наблюдения и лечения.

Нарушение функции печени. Поскольку печень является основным путем выведения азитромицина, следует осторожно назначать азитромицин пациентам с серьезными заболеваниями печени. Сообщалось о случаях фульминантного гепатита, что влечет опасное для жизни нарушение печеночной функции, при приеме азитромицина. Возможно, некоторые пациенты в анамнезе имели заболевания печени или применяли другие гепатотоксические лекарственные средства.

Необходимо проводить анализы/пробы функции печени в случае развития признаков и симптомов дисфункции печени, например, астении, быстро развивается и сопровождается желтухой, темной мочой, склонностью до кровотечениям или печеночной энцефалопатии.

В случае выявления нарушения функции печени применение азитромицина следует прекратить.

Спорыньи. У пациентов, принимающих производные спорыньи, одновременное применение некоторых макролидных антибиотиков способствует быстрому развитию эрготизма. Отсутствуют данные о возможности взаимодействия между спорыньей и азитромицином. Однако из-за теоретической возможности эрготизма азитромицин не следует назначать одновременно с производными спорыньи.

Суперинфекции. Как и в случае с другими антибиотиками, рекомендуется проводить наблюдение относительно признаков суперинфекции, вызванной нечувствительными организмами, включая грибы.

При приеме почти всех антибактериальных препаратов, включая азитромицин, сообщалось о диарее, ассоциированной с *Clostridium difficile* (CDAD), серьезность которой варьировала от слабо выраженной диареи до колита с летальным исходом. Лечение антибактериальными препаратами изменяет нормальную флору в толстой кишке, что приводит к чрезмерному росту *C. difficile*.

C. difficile вырабатывает токсины А и В, которые способствуют развития CDAD. Штаммы *C. difficile*, которые гиперпродуцируют токсины, являются причиной повышенного уровня заболеваемости и летальности, поскольку эти инфекции могут быть резистентными к антимикробной терапии и потребовать проведения колэктомии. Необходимо рассмотреть возможность развития CDAD у всех пациентов с диареей, вызванной применением антибиотиков. Требуется тщательное ведение истории болезни, поскольку, как сообщалось, CDAD может иметь место в течение 2 месяцев после приема антибактериальных препаратов.

Нарушение функции почек. У пациентов с серьезной дисфункцией почек (скорость клубочковой фильтрации < 10 мл/мин) наблюдалось 33 % увеличение системной экспозиции с азитромицином.

Удлинение сердечной реполяризации и интервала QT, которые повышали риск развития сердечной аритмии и трепетание-мерцание желудочков (*torsade de pointes*), наблюдались при лечении другими макролидными антибиотиками. Подобный эффект азитромицина нельзя полностью исключить у пациентов с повышенным риском удлиненной сердечной реполяризации, поэтому следует с осторожностью назначать лечение пациентам:

- с врожденной или зарегистрированной пролонгацией интервала QT;
- которые сейчас проходят лечение с применением других активных веществ, которые, как известно, удлиняют интервал QT, например антиаритмические препараты классов IA (квинидин и прокаинамид) и III (дофетилид, амиодарон и соталол), цисаприд и терфенадин, нейролептические средства, такие как пимозид; антидепрессанты, такие как циталопрам, а также фторхинолоны, такие как моксифлоксацин и левофлоксацин;
- с нарушением электролитного обмена, особенно в случае гипокалиемии и гипомagneмией;
- с клинически релевантной брадикардией, сердечной аритмией или тяжелой сердечной недостаточностью.

Миастения гравис. Сообщалось об обострении симптомов миастении гравис или о новом развитии миастенического синдрома у пациентов, получающих терапию азитромицином. **Стрептококковые инфекции.** Азитромицин в общем эффективен в лечении стрептококковой инфекции в ротоглотке, по профилактике ревматической атаки нет никаких данных, которые демонстрируют эффективность азитромицина. Антимикробный препарат с анаэробной активностью необходимо принимать в комбинации с азитромицином, если предполагается, что анаэробные микроорганизмы обуславливают развитие инфекции.

Другое.

Безопасность и эффективность для профилактики или лечения *Mycobacterium Avium Complex* у детей не установлены. Азитромицин, порошок для оральной суспензии, содержит сахарозу. Пациентам, имеющим редкие наследственные проблемы, связанные с непереносимостью фруктозы, мальбсорбцией глюкозы-галактозы или недостаточностью сахаразы-изомальтазы, не следует применять это лекарственное средство. Препарат содержит натрия фосфат (18,2 мг в 1 мл суспензии). Это следует учитывать при назначении препарата пациентам, которые применяют натрий-контролируемую диету.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Беременность.

Нет адекватных данных о применении азитромицина беременным женщинам. В исследованиях репродуктивной токсичности у животных тератогенного вредного влияния азитромицина на плод не отмечено, однако препарат проникал через плаценту. Безопасность применения азитромицина во время беременности не подтверждено. Поэтому азитромицин назначают во время беременности, только если польза превышает риск.

Кормление грудью.

Сообщалось, что азитромицин проникает в грудное молоко, но соответствующих и должным образом контролируемых клинических исследований, которые давали бы возможность охарактеризовать фармакокинетику экскреции азитромицина в грудное молоко, не проводили.

Фертильность.

Исследование фертильности проводили на крысах; показатель беременности снижался после введения азитромицина. Релевантность этих данных относительно человека неизвестна.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Доказательства о том, что азитромицин может ухудшать способность управлять автотранспортом или работу с другими механизмами, отсутствуют, но следует учитывать возможность развития побочных реакций, таких как делирий, галлюцинации, головокружение, сонливость, обморок, судороги, которые могут повлиять на способность управлять автотранспортом или другими механизмами.

Способ применения и дозы.

Применять препарат в виде однократной суточной дозы по крайней мере за 1 час до или через 2 часа после еды. Дозу отмерить с помощью перорального дозирования шприца или ложечки, вложенных в упаковку.

Непосредственно после применения суспензии ребенку необходимо дать выпить несколько глотков жидкости для того, чтобы смыть и проглотить остатки суспензии в полости рта.

В случае пропуска приема 1 дозы препарата пропущенную дозу следует принять как можно раньше, а последующие – с интервалом в 24 часа.

При инфекциях *ЛОР-органов и дыхательных путей, кожи и мягких тканей* (кроме хронической мигрирующей эритемы) общая доза азитромицина составляет 30 мг/кг массы тела (10 мг/кг массы тела 1 раз в сутки). Продолжительность лечения составляет 3 дня.

В зависимости от массы тела ребенка рекомендуется такая схема дозирования суспензии Азимед®:

Масса тела	Суточная доза суспензии 100 мг/ 5 мл	Содержание азитромицина в суточной дозе суспензии
5 кг	2,5 мл	50 мг
6 кг	3 мл	60 мг
7 кг	3,5 мл	70 мг

8 кг	4 мл	80 мг
9 кг	4,5 мл	90 мг
10-14 кг	5 мл	100 мг

Масса тела	5 кг	6 кг	7 кг	8 кг	9 кг	10–14 кг
Суточная доза суспензии	2,5 мл	3 мл	3,5 мл	4 мл	4,5 мл	5 мл
Содержание азитромицина в суточной дозе суспензии	50 мг	60 мг	70 мг	80 мг	90 мг	100 мг
Количество воды, которое необходимо добавить для получения суспензии	11 мл					

При *мигрирующей эритеме* общая доза азитромицина составляет 60 мг/кг: в 1-й день следует принять 20 мг/кг массы тела, затем по 10 мг/кг массы тела 1 раз в сутки со 2-го по 5-й день. Продолжительность лечения составляет 5 дней.

Было показано, что азитромицин эффективен при лечении стрептококкового фарингита у детей в виде однократной дозы в 10 мг кг или 20 мг/кг в течение 3 дней. При сравнении этих двух доз в клинических исследованиях была обнаружена подобная клиническая эффективность, хотя бактериальная эрадикация была более значительной при суточной дозе 20 мг/кг. Однако обычно препаратом выбора в профилактике фарингита, вызванного *Streptococcus pyogenes*, и ревматического полиартрита, который возникает как вторичное заболевание, является пенициллин.

Пациенты пожилого возраста.

Для людей пожилого возраста нет необходимости изменять дозировку.

Поскольку пациенты пожилого возраста могут входить в группы риска в отношении нарушений проводимости сердца, рекомендуется соблюдать осторожность при применении азитромицина в связи с риском развития сердечной аритмии и аритмии *torsade de pointes*.

Пациенты с нарушением функции почек.

У пациентов с незначительными нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации 10–80 мл/мин) можно использовать ту же дозировку и у пациентов с нормальной функцией почек. Азитромицин необходимо с осторожностью назначать пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации <10 мл/мин).

Пациенты с нарушением функции печени

Поскольку азитромицин метаболизируется в печени и выводится с желчью, препарат не следует применять пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени. Исследований, связанных с лечением таких пациентов с применением азитромицина, не проводилось.

Приготовления суспензии

Флакон содержит порошок, из которого добавлением воды (дистиллированной или прокипяченной и охлажденной) готовят суспензию. Количество воды, необходимой для растворения препарата, можно отмерить с помощью шприца для дозирования.

1. Крышку флакона нажать вниз и повернуть против часовой стрелки.
2. С чистой посуды отмерить 11 мл воды и добавить во флакон с порошком.
3. Содержимое флакона тщательно взболтать до получения однородной суспензии.

После растворения порошка флакон будет содержать дополнительные 5 мл суспензии Азимед®.

Использование ложечки и шприца для дозирования.

Упаковка содержит шприц для дозирования и ложечку. Врач посоветует, как применять ложечку или шприц. Ложечка имеет разметки 2,5 мл и 5 мл.

Заполнение шприца препаратом

1. Перед употреблением суспензию взболтать.
2. Крышку нажать вниз и повернуть против часовой стрелки.
3. Погрузить шприц в суспензию и, вытягивая поршень вверх, засосать необходимое количество суспензии.
4. Если в шприце есть пузырьки воздуха, следует вернуть препарат во флакон и повторить действие пункта 3.

Применение препарата ребенку

5. Расположить ребенка как для кормления.
6. Кончик шприца положить в рот ребенку и медленно вытеснять содержимое.
7. Дать ребенку возможность постепенно проглотить все количество.
8. После приема препарата дать ребенку выпить немного чая или сока, чтобы смыть и проглотить остатки суспензии в полости рта.

Очистка и хранение

9. Использованный шприц разобрать, промыть проточной водой, высушить и хранить в сухом и чистом месте вместе с препаратом.
- После того как ребенок принял последнюю дозу препарата, шприц и флакон предстоит уничтожить.

Дети.

Применять детям с массой тела от 5 до 15 кг. Детям с массой тела более 15 кг рекомендуется применять Азимед[®], порошок для оральной суспензии, 200 мг/ 5 мл.

Передозировка.

Опыт клинического применения азитромицина свидетельствует о том, что побочные проявления, которые развиваются при приеме высоких, чем рекомендовано, доз препарата, подобные таким, которые наблюдаются при применении обычных терапевтических доз, а именно: они могут включать диарею, тошноту, рвоту, обратимую потерю слуха. В случае передозировки, при необходимости, рекомендуется прием активированного угля и проведение общих симптоматических и поддерживающих лечебных мероприятий.

Побочные реакции.

В нижеприведенной таблице в соответствии с классом систем и органов и частоты возникновения указано побочные реакции, определенные в клинических исследованиях и в период постмаркетингового наблюдения, наблюдавшихся при применении всех лекарственных форм азитромицина. Побочные реакции, зарегистрированные в период постмаркетингового наблюдения, выделены курсивом. Группы по частоте проявлений определяли по следующей шкале: очень часто ($\geq 1 / 10$); часто ($\geq 1 / 100$ до $< 1/10$); нечасто ($\geq 1 / 1000$ до $< 1/100$); редко ($\geq 1 / 10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$); неизвестно (нельзя определить по имеющимся данным). В пределах каждой группы по частоте проявлений нежелательные явления указаны в порядке уменьшения их тяжести.

Класс систем и органов	Нежелательная реакция	Частота
Инфекции и инвазии	Кандидоз, оральная кандидоз, влагалищные инфекции, пневмония, грибковая инфекция, бактериальная инфекция, фарингит, гастроэнтерит, нарушение функции дыхания, ринит	Нечасто

	<i>Псевдомембранозный колит</i>	Неизвестно
<i>Со стороны крови и лимфатической системы</i>	<i>Лейкопения, нейтропения, эозинофилия</i>	Нечасто
	<i>Тромбоцитопения, гемолитическая анемия</i>	Неизвестно
<i>Со стороны иммунной системы</i>	<i>Ангioneвротический отек, реакции гиперчувствительности</i>	Нечасто
	<i>Анафилактическая реакция</i>	Неизвестно
<i>Со стороны обмена веществ</i>	<i>Анорексия</i>	Нечасто
<i>Со стороны психики</i>	<i>Нервозность, бессонница</i>	Нечасто
	<i>Ажитация</i>	Редко
	<i>Агрессивность, тревога, делирий, галлюцинации</i>	Неизвестно
<i>Со стороны нервной системы</i>	<i>Головная боль</i>	Часто
	<i>Головокружение, сонливость, дисгевзия, парестезии</i>	Нечасто
	<i>Обморок, судороги, гипестезия, психомоторная повышенная активность, аносмия, агевзия, паросмия, миастения гравис</i>	Неизвестно
<i>Со стороны органов зрения</i>	<i>Нарушение зрения</i>	Нечасто
<i>Со стороны органов слуха</i>	<i>Нарушения со стороны органов слуха, вертиго</i>	Нечасто
	<i>Нарушение слуха, включая глухоту и/или звон в ушах</i>	Неизвестно
<i>Со стороны сердца</i>	<i>Пальпитация</i>	Нечасто
	<i>Трепетание-мерцание желудочков (torsade de pointes), аритмия, включая желудочковую тахикардию, удлинение QT-интервала на ЭКГ</i>	Неизвестно
<i>Со стороны сосудов</i>	<i>Приливи</i>	Нечасто
	<i>Артериальная гипотензия</i>	Неизвестно
<i>Со стороны респираторной системы</i>	<i>Одышка, носовое кровотечение</i>	Нечасто
<i>Со стороны пищеварительного тракта</i>	<i>Диарея</i>	Очень часто
	<i>Рвота, боль в животе, тошнота</i>	Часто
	<i>Запор, метеоризм, диспепсия, гастрит, дисфагия, сухость во рту, отрыжка, язвы в ротовой полости, гиперсекреция слюны</i>	Нечасто
	<i>Панкреатит, изменение цвета языка</i>	Неизвестно
<i>Со стороны гепатобилиарной системы</i>	<i>Нарушение функции печени, холестатическая желтуха</i>	Редко
	<i>Печеночная недостаточность (которая редко приводила к летальному исходу), фульминантной гепатит, некротический гепатит</i>	Неизвестно

<i>Со стороны кожи и подкожной клетчатки</i>	Сыпь, зуд, крапивница, дерматит, сухость кожи, гипергидроз	Нечасто
	Фоточувствительность, острый генерализованный экзантематозный пустулез	Редко
	Синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, полиморфная эритема, реакция на лекарственное средство с эозинофилией и системными симптомами	Неизвестно
<i>Со стороны костно-мышечной системы</i>	Остеоартрит, миалгия, боль в спине, боль в шеи	Нечасто
	Артралгия	Неизвестно
<i>Со стороны мочевыделительной системы</i>	Дизурия, боль в почках	Нечасто
	Острая почечная недостаточность, интерстициальный нефрит	Неизвестно
<i>Со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>	Маточное кровотечение, тестикулярные нарушения	Нечасто
<i>Общие нарушения и местные реакции</i>	Отек, астения, недомогание, усталость, отек лица, боль в груди, гипертермия, боль, периферические отеки	Нечасто
<i>Лабораторные показатели</i>	Пониженное количество лимфоцитов, повышенное количество эозинофилов, снижен уровень бикарбоната крови, повышение уровня базофилов, повышение уровня моноцитов, повышение уровня нейтрофилов	Часто
	Повышенный уровень аспартатаминотрансферазы, повышенный уровень аланинаминотрансферазы, повышенный уровень билирубина в крови, повышенный уровень мочевины в крови, повышенный уровень креатинина в крови, изменения показателей калия в крови, повышение уровня щелочной фосфатазы, повышение уровня хлорида, повышение уровня глюкозы, повышение уровня тромбоцитов, снижение уровня гематокрита, повышение уровня бикарбоната, отклонение уровня натрия	Нечасто
<i>Поражения и отравления</i>	Осложнения после процедуры	Нечасто

Информация о побочных реакциях, возможно связанных с профилактикой и лечением *Mycobacterium Avium Complex*, базируется на данных клинических исследований и наблюдений в постмаркетинговый период. Эти нежелательные реакции отличаются по типу или по частоте от тех, о которых сообщалось при применении быстродействующих лекарственных форм и лекарственных форм длительного действия.

Побочные реакции, возможно связанные с профилактикой и лечением Mycobacterium Avium Complex

Класс систем и органов	Побочная реакция	Частота
Со стороны обмена веществ	Анорексия	Часто
Со стороны нервной системы	Головокружение, головная боль, парестезия, дисгевзия	Часто
	Гипестезия	Нечасто
Со стороны органов зрения	Нарушение зрения	Часто
Со стороны органов слуха	Глухота	Часто
	Нарушение слуха, звон в ушах	Нечасто
Со стороны сердца	Пальпитация	Нечасто
Со стороны пищеварительного тракта	Диарея, боль в животе, тошнота, метеоризм, желудочно-кишечный дискомфорт, частый жидкий стул	Очень часто
Со стороны гепатобилиарной ситеми	Гепатит	Нечасто
Со стороны кожи и подкожной клетчатки	Сыпь, зуд	Часто
	Синдром Стивенса-Джонсона, фоточувствительность	Нечасто
Со стороны костно-мышечной системы	Артралгия	Часто
Общие нарушения и местные реакции	Повышенная утомляемость	Часто

Срок годности.

2 года.

Срок годности приготовленной суспензии – 5 дней.

Условия хранения.

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Приготовленную суспензию хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка.

По 400 мг азитромицина для приготовления 20 мл суспензии для перорального применения во флаконе. 1 флакон вместе с калибровочным шприцом и мерной ложечкой для дозирования в пачке.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель. ПАО «Киевмедпрепарат».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.

Украина, 01032, г. Киев, ул. Саксаганского, 139.